Aus der Universitäts-Hautklinik zu Frankfurt a. M.
Direktor: Prof. Dr. M. Schubert

Intrakutanreaktionen bei Gonorrhoe mit Gonokokkenpolysacchariden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von
EDMUND WISSEL
aus Darmstadt

OKTOBER 1939

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547418_0095

Aus der Universitäts-Hautklinik zu Frankfurt a. M.
Direktor: Prof. Dr. M. Schubert

Intrakutanreaktionen bei Gonorrhoe mit Gonokokkenpolysacchariden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von
EDMUND WISSEL
aus Darmstadt

OKTOBER 1939

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.
Referent: Prof. Dr. M. Schubert
Korreferent: Doz. Dr. Kempkes
Dekan: Prof. Dr. Schmieden

Intrakutanreaktionen bei Gonorrhoe mit Gonokokkenpolysacchariden.

Es werden immer wieder Versuche unternommen, bei der Gonorrhoe eine spezifische Hautreaktion zu finden. Mit einer solchen Reaktion will man in bestimmten Fällen dieser Krankheit die Diagnosestellung ermöglichen. Welche Fälle hierfür in Frage kommen und worin bei diesen Fällen die Schwierigkeiten in der Diagnosestellung mittels anderer Methoden bestehen, soll zunächst dargelegt werden.

Die Grundlage für die Diagnose der Gonorrhoe ist der Nachweis der Gonokokken im mikroskopischen Präparat.

Neißer konnte im Jahre 1879 nachweisen, daß die Gonokokken die Erreger der Gonorrhoe sind. Er hatte festgestellt, daß regelmäßig bei allen Kranken mit frischem Harnröhrentripper und bei Kranken mit Blennorrhoe eine bestimmte Kokkenart auftrat. Neißer hat schon damals die Gonokokken bezüglich Form und Lagerung zu Leukocyten und Epithelzellen sehr genau beschrieben. Er konnte einwandfrei nachweisen, daß die Erreger die Form von Diplokokken haben.

Den endgültigen Beweis für die Erregernatur dieser von Neißer beschriebenen Diplokokken erbrachte erst Bumm. Ihm gelang es, die Gonokokken auf geronnenem menschlichem Blutserum in Reinkultur zu züchten. Mit solchen Reinkulturen konnte er in der menschlichen Harnröhre das typische Krankheitsbild erzeugen.

Die Gonokokken sind in ihrer Form gut gekennzeichnete Diplokokken. Die Diagnose der typischen Formen ist für das geübte Auge nicht schwer.

Außer diesen typischen Formen treten aber auch noch atypische, sog. Degenerationsformen auf. Häufig beobachtet man bei subakuter und chronischer Gonorrhoe auffallende Größenunterschiede unter den Diplokokken. Allerdings ist es zweifelhaft, ob es sich dabei stets um Gonokokken handelt.

Asch beschrieb diese Degenerationsformen als sog. Mikrogonokokken. Diese behalten — gemäß seinen Darlegungen — zunächst zwar die typische Semmelform und gegenseitige Lagerung bei. Im weiteren Verlauf verlieren jedoch die einzelnen Kokken ihre flache Form und schwellen zu einem kugligen Gebilde an. Diese Degenerationsformen färben sich ebenso wie die typischen Gonokokken nach Gram negativ. Ein Merkmal, das — wie Asch meint — die Zugehörigkeit jener Degenerationsformen zu den Gc. wahrscheinlich macht. Asch bewies diese Zugehörigkeit damit, daß er von den typischen Gc. bis zu den atypischen Formen allmähliche Uebergänge beobachten konnte.

Nicht nur bei subakuten und chronischen Fällen von Gonorrhoe können solche Degenerationsformen von Gc. auftreten, sondern auch unter dem Einfluß der arzneilichen Behandlung. Diese Tatsache haben Finkelstein und Timochina auf Grund von 2300 Sekretuntersuchungen festgestellt.

Es ist klar, daß das Auftreten von Degenerationsformen der Gc. die Diagnose der Go. in diesen Fällen sehr erschwert.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Diagnose tritt dann auf, wenn die Gc. nur spärlich vorhanden sind. Denn es bleiben immer noch zahlreiche Fälle übrig, bei denen das Suchen nach den Gc. ergebnislos ist, auch wenn eine Anzahl von Kunstgriffen und Methoden angewandt werden, die das Auffinden von Gc. bei spärlichem Vorkommen erleichtern. Mit diesen besonderen Methoden sind gemeint die Kultur, Provokation, Untersuchung bei Frauen kurz vor oder nach der Menstruation. Bei Benutzung aller dieser zur Verfügung stehenden Mittel gibt es also immer noch Fälle, bei denen zwar aus äußeren Gründen das Vorhandensein der Gc. mit Sicherheit anzunehmen ist, aber trotzdem keine Gc. gefunden werden können. Sind die Bakterien nur spärlich vorhanden, dann ist es von Zufälligkeiten abhängig, ob sie gefunden werden oder nicht. Allerdings hilft in solchen Fällen das Anlegen einer Kultur weiter.

Es soll im Folgenden kurz dargelegt werden, wie solche Gc.-Kulturen aussehen und welche Schwierigkeiten bei der Anwendung dieses diagnostischen Verfahrens auftreten.

Levinthal beschrieb das Aussehen der von ihm gezüchteten Gc.-Kulturen näher. Auf Ascitesagar bilden sich kleine durchsichtige Kolonien von Gc. Auf Blutplatten tritt keine Hämolyse ein, der Nährboden wird nicht verändert.

Jadassohn züchtete die Gc. auf flüssigem Nährboden. Die Gc. wachsen hier zunächst nur an der Oberfläche in Form von feinen Schuppen. Diese sinken dann in die Tiefe.

Auch bei den Gc.-Kulturen treten Entartungsformen von Gc. auf.

Levinthal hat beobachtet, daß schon nach 48 St. in den Kulturen Entartungsformen auftreten. Er beschrieb diese als blaß färbbare, kleine Kokken. Diese Degenerationsformen sollen nicht etwa durch Schrumpfung entstehen, sondern durch Veränderung des Zellgefüges schlechter färbbar werden.

Das Auftreten dieser Entartungsformen in der Kultur bedeutet jedoch für die Diagnosestellung keinerlei Erschwerung. Denn sie bilden sich — wenn überhaupt — erst nach 48 St.

Aber es gibt eine Reihe von Fällen, in denen das Kulturverfahren versagt, da einfach keine Gc. wachsen. In solchen Fällen ist es nicht möglich, die Diagnose Gonorrhoe zu stellen.

Die Gc. färben sich nach Gram negativ. Von diesen Gram-negativen Diplokokken sind zu unterscheiden die Gram-negativen Meningokokken und der Gram-negative Mikrokokkus catarrhalis. Die Gc. von diesen beiden Kokkenarten abzugrenzen, hat jedoch kaum eine praktische Bedeutung, da jene nicht im Gentaltrakt vorkommen. Es sei aber erwähnt, daß sich die Gc., Meningokokken und der Mikrokokkus catarrhalis in ihrer Form und in ihrer Färbbarkeit weitgehend gleichen. In der Kultur ist ihre Abgrenzung voneinander möglich. Denn ihr Gärungsvermögen gegenüber Dextrose, Maltose und Lävulose verhält sich unterschiedlich. Rothe und Lingelsheim haben nachgewiesen, daß die Gc. nur Dextrose vergären, die Meningokokken Dextrose und Maltose und der Mikrokokkus catarrhalis keinen von den 3 Zuckerarten. Es sei aber nochmals betont, daß die Abgrenzung dieser 3 Kokkenarten keine große praktische Bedeutung hat.

Es bestehen also, wie oben ausgeführt, Schwierigkeiten in der Diagnose der Gonorrhoe in den Fällen, bei denen Entartungsformen von Gc. auftreten (subakute, chronische Go., arzneiliche Behandlung) und

in den Fällen, bei denen es nicht gelingt, die Gc. nachzuweisen, obwohl ihr Vorhandensein nach den klinischen Daten mit Sicherheit zu erwaten wäre.

In solchen Fällen, bei denen die mikroskopische Diagnostik der Go. versagt, hat man versucht, andere Hilfsmittel bei der Diagnose heranzuziehen.

In der Hauptsache bauten sich diese Versuche auf den Erfahrungen der Immunitätslehre auf, die man bei anderen Infektionskrankheiten gesammelt hatte.

In diesem Zusammenhange müssen die Serumreaktionen und Hautreaktionen genannt werden.

1. Die Versuche mit Serumreaktionen.

Beim Menschen hat die Agglutination nach den Feststellungen von Bruck und Bruckner kaum eine Bedeutung. Auch Präzipitine konnten, wie Bruckner und Torrey angaben, im menschlichen Serum nicht gefunden werden.

Bruck, Müller, Oppenheim und Cohn stellten im Serum von Gonorrhoikern komplementbindende Substanzen gegenüber Gc. fest.

Sie entwickelten eine Reaktion ähnlich der Wa R, die auf dem Vorhandensein dieser komplementbindenden Substanzen beruht. Diese Komplementbindungsreaktion erfaßt aber zu wenig Fälle. Auch schwankt sie im Verlauf des Trippers, ohne daß man in den klinischen Erscheinungen einen Grund dafür finden könnte. Es kann sein, daß die KBR erst nach einem 14 Tage bis 3 Wochen langem Bestehen der Go. positiv wird. Nach einem geheilten Tripper kann die Reaktion noch 2 bis 3 Monate positiv bleiben. Bei kompliziertem Tripper — Uebergreifen der Erkrankung beim Manne auf Prostata, Samenblasen und Nebenhoden, bei der Frau auf Uterusschleimhaut und darüber hinaus — kann die Zahl der positiven Ausschläge bei KBR auf 75 % ansteigen. Bei Go.-Arthritis, Conjunktivitis und Endocarditis können sich die Ergebnisse 100 % nähern. Unspezifische Reaktionen treten besonders bei diffusen Dermatosen (Psoriasis, Ekzem usw.) auf. Aus diesen Ergebnissen sieht man, daß man nicht jede Gonorrhoe mit der KBR diagnostizieren kann. Man wird die KBR nur in den Fällen anzuwenden versuchen, in denen bei einer schon lange bestehenden Go. der Gc.-Nachweis erschwert ist.

2. Die Versuche mit Intrakutanreaktionen.

Außer der Komplementbindungsreaktion sind noch weitere Reaktionen als diagnostisches Hilfsmittel bei der Go. versucht worden, die sich auf den Erkenntnissen der Immunitätslehre aufbauen. Dies sind vor allem die Intrakutanreaktionen.

Auch meine eigenen Versuche hatten den Zweck, eine diagnostisch brauchbare Intrakutanreaktion bei der Gonorrhoe zu finden.

Eine Hautimpfung ergibt immer dann ein positives Resultat, wenn sich der Körper im Zustand der Allergie befindet. Der Begriff der Allergie ist von Pirquet geprägt worden. Er versteht darunter eine Umstimmung der Gewebe im Sinne einer Ueberempfindlichkeit, einen Zustand veränderter Reizbarkeit und beschleunigter Reaktionsfähigkeit auf das Antigen. Als Antigen bezeichnet man das Bakterium selbst oder seine Produkte.

Das Bestehen einer Allergie hat Pirquet bei der Tuberkulose festgestellt. Bei dieser Infektionskrankheit finden Hautreaktionen als diagnostisches Hilfsmittel Anwendung. Die verschiedenen Ausführungsmethoden dieser Reaktionen bei der Tuberkulose und ihre Auswertungsmöglichkeiten sind hinreichend bekannt.

Auch beim Scharlach konnte das Bestehen einer Allergie festgestellt werden. Als eine diagnostisch wertvolle Hautreaktion wird beim Scharlach die Dicksche Probe angewandt. Spritzt man einem Patienten mit frischem Scharlach 0,1 ccm des Filtrates einer Scharlachstreptokokkenkultur 1:1000 intrakutan, so entsteht nach 12 bis 24 Stunden eine typische Rötung und Infiltration, nicht jedoch bei einem Gesunden.

Bloch, Plato und Touffi konnten das Bestehen einer Allergie bei der Trichophytie nachweisen. Sie impften Trichophytin (ein Maltosebouillonextrakt eines Trichophytonstammes) intrakutan. Die Spezifität der Trichophytinreaktion wird von Bloch als gesichert angesehen. Die diagnostische Brauchbarkeit der Trichophytinreaktion reicht natürlich nicht an die Brauchbarkeit des direkten Pilznachweises heran. Bei jenen Fällen jedoch behauptet sie sich, bei denen ältere tiefe Krankheitsherde die mikroskopische Methode der Sicherstellung der Diagnose Trichophytie infolge Mangel oder Armut an Pilzen unmöglich machen.

Auf Grund dieser Erfahrungen bei Tuberkulose, Scharlach und Trichophytie glaubte man, daß auch bei der Go. spezifische Hautreaktionen auf allergischer Grundlage zu erzielen seien.

Bei der Gonorrhoe ist die Frage nach dem Bestehen einer Allergie bis heute noch nicht eindeutig gelöst. Wer über die Ergebnisse all der Versuche mit Intrakutanreaktionen bei Gonorrhoe nachliest, trifft eben auf ein positives und dann wieder auf ein negatives Resultat. Während der eine Verfasser erklärt, seine Kutireaktion sei ein selten versagendes Hilfsmittel bei Diagnose der Go., beweist der nächste Autor mit derselben Bestimmtheit die diagnostische Wertlosigkeit der Hautsensibilität auf das Antigen. Seit Bruck, der sich im Jahre 1909 zum ersten Male mit Intrakutanreaktionen bei Go. beschäftigte, sind nicht weniger als 60 Veröffentlichungen über Hautimpfungen bei Go. erschienen.

Auch an der hiesigen Univ. Hautklinik wurde eine ganze Reihe dieser Arbeiten nachgeprüft. Vor allem wurde mit jenen Antigenen getestet, denen die Verfasser eine hohe Spezifität nachsagten. Jedoch konnte man sich niemals von der praktischen Brauchbarkeit der Hautreaktionen überzeugen.

Ich selbst will die älteren Arbeiten nicht mehr eingehend besprechen, da sie von anderen Verfassern, an der hiesigen Univ. Hautklinik von W. Mauelshagen und neuerdings von Ciarrochi (Rom), genauestens gewürdigt wurden. Nur auf die Veröffentlichungen, die seit 1936 erschienen sind, will ich nachfolgend eingehen.

Zuerst seien die Arbeiten genannt, die die diagnostische Wertlosigkeit der Hautreaktion ergeben haben:

Bertoloty-Madrid kam an Hand ausgedehnter Versuche zu dem Ergebnis, daß die Kutanreaktion gegen Gonokokkenantigenextrakt diagnostisch wenig brauchbar sei. Er sah, wie die Hautsensibilität bei gonorrhoischen Erkrankungen ebenso häufig war wie bei nichtgonorrhoischen.

Scaglione-Turin impfte 97 Gonorrhoiker. Dabei wurden die Reaktionen in 67 Fällen positiv, von 40 Kontrollversuchen in 35 Fällen negativ. Verwandt wurde ein Gc. Lysat. Immerhin ist hier ein deutlicher

Unterschied im Ausfall der Reaktionen bei Kranken und Gesunden zu sehen, jedoch ist das Zahlenverhältnis der Ergebnisse so ungünstig, daß eine praktische Verwertbarkeit dieser Hautreaktion außer Frage steht.

Ichikava-Tokio schrieb über das analoge Verhalten von Gonokokken und Meningokokken bezüglich der Auslösung von Hautreaktionen. Der Verfasser fand, daß die Intrakutanreaktion für die Unterscheidung beider Kokkenarten keine Bedeutung habe. Praktisch spielt diese Unterscheidung ja auch kaum eine Rolle, da Meningokokken nicht im Genitaltrakt vorkommen.

Trotzdem kann darin natürlich ein Beweis für die Unspezifität der Hautreaktion gesehen werden.

Dmitriew fragte nach den Ursachen für die widerspruchsvollen Ergebnisse der einzelnen Autoren. Er meinte, es werde zu wenig Wert auf das Verhalten des Reaktionsträgers gelegt. So dürfe man vor allem nicht Kranke mit Dermatosen als Kontrollpatienten benutzen, da bei diesen unspezifische Reaktionen auftreten könnten. Besonders Ekzem könne unspezifische Reaktionen auslösen. Dmitriew machte an 1138 Kranken Intrakutanproben mit einem Gonoprotein. Es ergab sich auch bei seinen Versuchen ein hoher Prozentsatz unspezifischer Reaktionen.

Lisi-Peru verwandte zur Intrakutanreaktion Autolysate von Gonokokken. Er konnte keine praktisch verwertbare Hautreaktion finden. Die Nachprüfung der Kompligon-Reaktion ergab brauchbare Resultate. Jedoch ist es ihm nicht gelungen, die Allergie passiv zu übertragen, was als Beweis für eine echte Allergie von entscheidendem Wert ist, aller Wahrscheinlichkeit nach, weil die benutzten Seren arm an freien Antikörpern waren.

Gomez und Beltran verwandten einen nach der Anweisung von Wolffenstein und Pieper hergestellten Gonokokkenimpfstoff. Bei Gesunden erhielten sie in 13 % eine unspezifische Reaktion. Bei den Kranken konnten die Verfasser je nach Krankheitsform und Krankheitsdauer gewisse Unterschiede in der Sensibilität feststellen. So war der Ausfall der Reaktion bei frisch Erkrankten nur in 38 % spezifisch, bei über einem Monat Erkrankten in 68 % und erst bei den Trägern von Komplikationen in 100 %. Auch hier sind die Prozentzahlen zu ungünstig, um die Ergebnisse als verwertbar ansehen zu können.

Jelinek-Prag hat die Hautimpfung an 500 Kranken vorgenommen und sah, daß sie vor allem bei komplizierten Fällen positiv war. Er bestätigte somit die Beobachtung von Gomez und Beltran. Allerdings muß er sich in Anbetracht der Tatsache, daß auch 30 % der Kontrollfälle positiv ausfielen zu der Feststellung bequemen, daß die Intradermoreaktion nicht streng spezifisch sei.

Anschließend sollen die Arbeiten besprochen werden, die sich für das Vorhandensein einer spezifischen Allergie bei Gonorrhoe aussprechen.

Wernsdörfer nahm als Antigen das Kompligon. Bei den Gesunden erzielt er in 94 % der Fälle negative Resultate, bei den Go.-Kranken in 94,64 % der Fälle positive. Er glaubte also sagen zu können, daß die Kompligon-Kutireaktion ein selten versagendes diagnostisches Hilfsmittel bei der Gonorrhoe darstelle.

Dmitrigeff testete an 1138 Patienten mit einem Gonoprotein. Er fand, daß Patienten mit Ekzem und Lues als Kontrollpersonen ungeeignet seien. Denn sie reagierten auf das Antigen ebenso wie die Go.-Kranken. Er nahm daher als Kontrollpersonen nur ganz gesunde Menschen. Bei

diesen blieben die Resultate stets negativ. Die Intrakutanreaktion fiel bei den verschiedenen Formen der Go. im wesentlichen gleichmäßig aus. Er sah diese seine Hautreaktion für eine brauchbare, diagnostische Methode an. Er machte den Vorschlag, die Hautreaktion im Zusammenhang mit der Komplementbindungsreaktion anzuwenden, da sie sich einander ergänzen sollen.

Habuto verwandte ein Gonotoxin zur intrakutanen Injektion. Bei der akuten Gonorrhoe war die Reaktion in 75,5 % positiv, bei Komplikationen in 85,7 %. Ferner fand er, daß die Reaktion am 8. Tage der Erkrankung, bei Rezidiven am 7. Tage positiv wurde. Am 10. Tage nach Verschwinden der Gonokokken wurde die Reaktion wieder negativ. Bei diesen Ergebnissen könnte man mit dieser Methode ganz gut eine Go. diagnostizieren.

Corbus testete mit einem Bouillonfiltrat. Er kam zu der Feststellung, daß bei der Go. eine Allergie auftrete. Diese sei weitgehend von dem Vorhandensein von Gc. abhängig. Die Intrakutanreaktion werde nach dem Verschwinden der Gc. sofort wieder negativ.

Petschenke bezeichnete seine Vaccinereaktion als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. In 97 % der bakteriell nachgewiesenen Go.-Fällen erzielte er positive Ergebnisse.

Guardali und Riccioli, Catania — haben an 206 Gesunden und Kranken ihre Versuche ausgeführt. Ihre Ergebnisse waren so gut, daß sie die allergische Umstellung der Immunitätslage des Go.-Kranken für erwiesen erachteten. Allerdings wollten sie festgestellt wissen, daß es bei Anwendung einer Intrakutanreaktion sehr notwendig ist, alle jene Bedingungen im Auge zu behalten, die geeignet sind, unabhängig von der Infektion mit Gonokokken die Allergie der Kontrollpersonen zu beeinflussen und so die Reaktion positiv zu gestalten. Solche Ursachen gäbe es gar viele. Kranke mit Dermatosen und Lues seien als Kontrollpersonen vollkommen ungeeignet.

W. Mauelshagen machte die Versuche zu seiner im Jahre 1937 erschienenen Arbeit an der hiesigen Univ.-Hautklinik. Er stellte sich die Vaccine, mit der er die Intradermoreaktion vornahm, selbst her, und zwar aus A- und D-Gonokokkenstämmen, die nach der Methode von Neumann gezüchtet wurden. Von 191 Go.-Fällen waren 95,8 % positiv und von 145 Gesunden 92,5 % negativ. Das ist ein so günstiges Ergebnis, daß der Verfasser schreiben konnte: Die Intradermoreaktion ist zu diagnostischen Zwecken gut verwertbar. Weitere Nachprüfungen dieser Versuche führten jedoch leider zu dem Ergebnis, daß auch dieses Verfahren zur diagnostischen Anwendung unbrauchbar ist.

Ciarrochi schrieb über die kutane Allergie bei der gonorrhoischen Infektion. Seine Versuche wiesen eine hohe Spezifität der Hautreaktion nach. Er gab in seiner Arbeit eine genaueste Beschreibung der verschiedenen Antigene, die im Laufe der Zeit bei den einzelnen Versuchen mit Intrakutanreaktionen verwandt worden waren. Die verschiedene Antigene seien hier kurz aufgezählt. Es wurden vor allem Extrakte von Gonokokken-Kulturen angewandt, selbst hergestellte oder käufliche Vaccinen, mit Carbolsäure behandelter Eiter, Filtrate von Kulturverdünnungen und Autolysate lebender Gonokokken. Wieder andere benutzten bei ihren Versuchen Blenotest oder Kompligon.

Es sollte mit der Aufzeichnung der Ergebnisse früherer Versuche gezeigt werden, wie alles nur Erdenkliche ausprobiert wurde, um eine

brauchbare Intrakutanreaktion bei der Gonorrhoe zu finden. Es wurde dargelegt, daß man in der Hauptsache immer wieder großen Wert auf die Beschaffenheit des Antigens legte, worauf besonders Ciarrochi hingewiesen hat.

Auch bei meinen eigenen Versuchen wurde lediglich ein neues Antigen ausprobiert. Ein Antigen nämlich, das nur noch Gonokokkenpolysaccharide enthielt.

Schon früher waren Gonokokkenpolysaccharide verwandt worden.

Barbelion und Feld waren die ersten, die Versuche mit Gonokokkenpolysacchariden zur Intrakutanreaktion anwandeten. Da sie bei 33 Kranken 31 positive Reaktionen und bei 39 Gesunden 33 negative erhielten, sahen sie in dieser Intradermoreaktion eine klinisch brauchbare.

Pinetti war der nächste, der Versuche mit Gonokokkenpolysacchariden durchführte. Er konnte eine gewisse Spezifität bei seiner Intrakutanreaktion erkennen. Denn bei 45 Gesunden wurden 80 % der Reaktionen negativ. 8,8 % zweifelhaft und 11,2 % positiv; bei 66 Go.-Kranken 42,4 % negativ, 22,6 % zweifelhaft und 35,0 % positiv. Aber diese hohe Zahl unspezifischer Reaktionen bei Gesunden und die zu geringe Zahl positiver Ergebnisse bei Go.-Kranken stellt eine praktische Anwendung dieser Hautreaktion außer Frage.

Die Ergebnisse meiner eigenen Versuche mit Gonokokkenpolysacchariden als Antigen zur Intrakutanreaktion sollen im Folgenden dargelegt werden.

Es wurde von mir darauf Wert gelegt, die Hautimpfungen mit größter Genauigkeit und Sorgfalt durchzuführen, um möglichst genaue Ergebnisse zu erzielen.

Meine Versuchsanordnung hielt sich weitgehend an die von W. Mauelshagen angegebene Methode.

Es wurde an der Beugeseite des Unterarms getestet, wo die Haut für solche Versuche am besten anspricht.

Gleichzeitig wurde mit physiologischer Na Cl Lösung distal von der Injektionsstelle eine Kontrollquaddel angelegt, die in keinem Falle eine Reaktion ergab.

Als positiv wurden von mir — gemäß den Erfahrungen früherer Untersucher — die Reaktionen gewertet, die eine Rötung und Infiltration von mindestens 1 cm Durchmesser aufwiesen. In den meisten Fällen war die Reaktion auf die intrakutane Verabreichung des Antigens derart, daß zunächst die Quaddel an der Injektionsstelle in einigen Stunden wieder verschwand, um einer Rötung und Infiltration Platz zu machen, die etwa nach 10 Stunden auftrat, nach 24 Stunden sich am stärksten zeigte und nach weiteren 24 Stunden meist wieder fast gänzlich verschwunden war.

Als negative Reaktionen wertete ich diejenigen, die keine Infiltration mehr aufwiesen, sondern höchstens noch eine Rötung bis zu einem cm Durchmesser.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß es in vielen Fällen sehr schwer ist, eine Reaktion als positiv oder negativ zu bezeichnen. Es ist vollkommen unmöglich, mit dem Metermaß die Reaktionen zu beurteilen. Denn manche Reaktionen zeigten zwar eine Rötung von großem Ausmaß, jedoch keine Infiltration. In anderen Fällen war es wieder umgekehrt. Bei allen Versuchen dieser Art ist es daher unvermeidbar, daß

die Ergebnisse stark durch subjektive Momente beeinflußt werden. So hat Ciarrochi besonders daraut hingewiesen, daß die Ursache der gegensätzlichen Meinungen über das Bestehen einer Allergie bei Go. in der subjektiven Beurteilung der Resultate zu suchen ist. Diese Fehlerquelle wird sich auch in Zukunft nicht ausschalten lassen, da die Intrakutanreaktion wie jede andere biologische Reaktion niemals so eindeutige Resultate gibt wie etwa eine chemische oder serologische Reaktion. Daher müßte man von einer brauchbaren Intrakutanreaktion verlangen, daß der Unterschied in den Reaktionen bei Kranken und Gesunden ein so großer und deutlicher ist, daß jeder Nächste die Reaktionen eindeutig beurteilen kann.

Bei der Auswahl des Krankenmaterials wurden nur solche Patienten als Go.-kranke Versuchspersonen gewählt, bei denen noch Gc. nachweisbar waren. Ohne Auswahl wurden akute und chronische Fälle gewählt, komplizierte und unkomplizierte.

Als Impfstoff (=Antigen) nahm ich ein fast reines Gonokokkenpolysaccharid. Das Präparat war im Institut für experimentelle Therapie „Emil von Behring" in Marburg hergestellt worden.

Ein Gc.-Polysaccharid zu verwenden, entsprang der Ueberlegung, bei der Intrakutanreaktion die toxische und unspezifische Wirkung der Eiweißkörper zu vermeiden.

Als Lösungsmittel für das Antigen wurde physiologische NaCl Lösung genommen.

Ich injizierte jeweils 0,1 ccm des Impfstoffs mit einer feinen Nadel flach in die Oberhaut, sodaß eine Quaddel entstand.

Da ich von vornherein erwartete, daß man mit diesem Antigen in hoher Konzentration auch bei Gesunden Reaktionen erzielen würde, galt es zunächst, die Konzentration zu finden, bei der Gesunde nicht mehr auf den Impfstoff reagierten. Diese Grenzdosis wird üblicherweise als Maximaldosis bezeichnet. (Mit der pharmakologischen Maximaldosis hat dieser Begriff nichts gemein).

Um diese Grenzdosis zu finden, impfte ich zunächst einmal mit einer **100** % Lösung des Antigens 13 nicht Go.-Kranke, die an den verschiedensten Dermatosen litten. Ganz gesunde Menschen zu den Versuchen zu nehmen, ließ sich technisch nicht durchführen. Um jedoch auch einmal zum Vergleich einige Ergebnisse bei ganz Gesunden sehen zu können, wurde die Intrakutanreaktion bei einer Kollegin, einer Krankenschwester und mir selbst durchgeführt. Die Kollegin und die Krankenschwester hatten sich dazu bereitwilligst zur Verfügung gestellt, wofür ich zu großem Dank verpflichtet bin. Es sei hier vorweggenommen, daß sich bei diesen Versuchen keine anderen Ergebnisse gezeigt haben. Bei allen 13 Patienten traten an der Injektionsstelle Papeln und Rötungen bis zu einem Durchmesser von 6 cm auf. Diese Reaktionen waren also eindeutig positiv.

Während nun bei einer Konzentration des Antigens von **10** % die Reaktionen bei Gesunden immer noch alle positiv ausfielen, wurden die Ergebnisse bei einer Konzentration von **5** % schon zum Teil negativ und zum Teil positiv.

Bei **1** % Lösung wurden alle Reaktionen negativ, erst recht bei 0,2 %. Bei einer Konzentration von 1 % liegt also ungefähr die Grenzdosis, bei der gerade Gesunde nicht mehr reagierten.

Es war anzunehmen, daß jetzt mit einer solchen Konzentration bei Go.-Kranken eine viel stärkere Reaktion auftreten würde.

Ohne irgendwelche Auswahl impfte ich von dem oben genannten Krankenmaterial mit steigenden Konzentrationen von 0,2, 0,3, 0,4, 1,0, 2,0 % im ganzen 37 Frauen und 8 Männer. Alle Reaktionen wurden jedoch bei diesen Dosen noch negativ, wie das auch bei den Gesunden der Fall war.

Daraufhin wurden 21 Frauen, 6 Männer und 1 Kind mit der Dosis von **5** % geimpft. Von diesen 28 Fällen waren die Reaktionen bei 16 negativ.

Mit dieser Konzentration von **5** % erzielte ich bei den Gesunden von 17 Fällen 11 positive Resultate.

Ging ich dann bei den Go.-Kranken mit der Konzentration über 5 % hinaus, so erzielte ich, wie bei den Gesunden wieder nur positive Reaktionen.

Da sich auch bei den einzelnen Stadien und Formen der Gonorrhoe im Ausfall der Intrakutanreaktionen keinerlei Unterschiede ergeben haben, hat es sich erübrigt, bei der nun folgenden Zusammenstellung die Go.-Kranken in die entsprechenden Gruppen zu unterteilen. Es werden vielmehr nur die Ergebnisse bei den Gesunden mit denen bei den Kranken verglichen.

Gesunde	Konzentration des Antigens	positiv	negativ
13	100 %	13	—
3	10 %	3	—
17	5 %	11	6
3	1 %	—	3
3	0,4 %	—	3
4	0,3 %	—	4
14	0,2 %	—	14

Kranke	Konzentration des Antigens	positiv	negativ
8	10 %	8	—
28	5 %	12	16
5	2 %	2	3
12	1 %	—	12
13	0,4 %	—	13
15	0,2 %	—	15

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß der Ausfall der Reaktion jeweils von der Konzentration des Antigens abhängt und nicht davon, ob der Patient Go.-krank oder frei von einer Go. ist.

Ein kleiner Kontrollversuch mit einem anderen Lösungsmittel für das Antigen, mit 0,5 % Carbolsäure, hat kein anderes Ergebnis gebracht.

Nachdem ich mit diesem Gonokokkenpolysaccharid keine brauchbare Intrakutanreaktion hatte finden können, testete ich noch ein zweites Präparat aus, in der Erwartung, mit diesem vielleicht bessere Ergebnisse zu erzielen. Dieses Antigen enthielt — wie das erste Präparat — vorwiegend Gc.-Polysaccharide, jedoch auch noch Spuren von Gc.-Eiweiß.

Die Versuchsanordnung war bei dieser zweiten Versuchsreihe genau so wie bei der ersten. Es wurde intrakutan gespritzt, und die Reaktionen wurden nach denselben Gesichtspunkten beurteilt und ausgewertet wie bei den zuerst beschriebenen Versuchen. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Gesunde	Konzentration des Antigens	positiv	negativ
4	2 %	2	2
7	1 %	2	5
6	0,3 %	1	5
Kranke	**Konzentration des Antigens**	**positiv**	**negativ**
4	0,3 %	—	4

Auch hier ergab sich also genau wie bei dem ersten Präparat ein gleicher Ausfall der Reaktionen bei Kranken und Gesunden. Auffallenderweise lag auch hier die Maximaldosis (= Grenzdosis) ungefähr bei einer Konzentration von 1 %. Denn bei dieser Dosis und darunter wurden die Reaktionen alle negativ.

Ferner wurde bei der Anwendung dieses Impfstoffes in fast allen Fällen von den Patienten eine geringe bis stärkere Schmerzhaftigkeit in der Umgebung der Injektionsstelle angegeben. Ich konnte dies im Selbstversuch bestätigen.

Aus dem Ausfall meiner Untersuchungen kann geschlossen werden, daß die Hautreaktion mit den verwendeten Antigenen unspezifisch ist.

Da es aber bei Kranken und Gesunden immer eine Reaktion gibt, sobald die Konzentration eine höhere wird, müssen die Antigene eine wirksame Substanz enthalten. Ist es das Polysaccharid?

Um der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen, machte ich an 12 Patienten einen Kontrollversuch mit einem unspezifischen Polysaccharid. Ich wollte sehen, ob ein solches ebenfalls in der Lage ist, bei Go.-Kranken und Gesunden eine gleichmäßig ausfallende Reaktion auszulösen.

Ich verwandte ein fast reines Glykogen, das nur noch 0,25 N enthielt.

Dieses Präparat löst sich in Aqua dest. zu einer opalescierenden Flüssigkeit mit einer Konzentration von etwa 20 %. In dieser Konzentration wurde das Glykogen angewandt.

Alle 12 Patienten, von denen 7 eine Go. hatten, antworteten auf die intrakutane Glykogeninjektion mit keinerlei Reaktion. Aus dem Ergebnis dieses Vergleichsversuches kann man vielleicht den Schluß ziehen, daß die benutzten beiden Antigene eine toxische Substanz enthalten, die den Gc. arteigen ist. Ob diese Substanz das Polysaccharid selbst ist, kann nicht gesagt werden.

Aus den eigenen Versuchen und aus den in der Literatur angegebenen ist zu sehen, daß die Hautimpfung mit Gonokokkenaufschwemmungen oder Gc.-Extrakten nicht brauchbar ist. Denn sie ist unspezifisch; zuerst nahm man an, unspezifisch infolge der Wirkung des Bakterieneiweißes. Aber auch, wenn man diese Wirkung ausschaltet und als Antigen nur die Polysaccharide verwendet, werden die Ergebnisse auch nicht besser.

Das kann entweder daran liegen, daß der Körper nicht im Sinne einer Allergie umgestimmt ist, oder aber die verwendeten Impfstoffe sind nicht brauchbar.

Wenn auch bisweilen anscheinend ganz gute Ergebnisse erzielt wurden, so werden doch die Reaktionen derart unsicher bewertet, daß die Ergebnisse keine allzu große Beweiskraft besitzen.

Wenn z. B. Pinetti bei seinen Versuchen 22,6 % der Reaktionen bei Kranken und 8,3 % bei Gesunden als zweifelhaft bezeichnet, so sind diese Ergebnisse so wenig eindeutig, daß es sich nicht lohnt, diese seine Probe anzuwenden.

Bei vielen bis jetzt angestellten Versuchen hat sich zwar manchmal aus den Prozentzahlen der positiven und negativen Reaktionen eine gewisse Spezifität der Hautreaktion bei Go. ergeben, doch verbietet die zu geringe Zahl positiver Ergebnisse bei Go.-Kranken und die zu hohe Zahl unspezifischer Reaktionen bei Gesunden eine praktische Anwendung dieser Intrakutanreaktionen als diagnostisches Hilfsmittel bei der Gonorrhoe.

Zusammenfassung.

Die angestellten Versuche hatten den Zweck, eine spezifische Intrakutanreaktion bei der Gonorrhoe zu finden.

Eine solche Intrakutanreaktion soll in bestimmten Go.-Fällen als diagnostisches Hilfsmittel dienen.

Ein diagnostisches Hilfsmittel ist notwendig in den Fällen, bei denen Entartungsformen von Gonokokken auftreten und in den Fällen, bei denen es überhaupt nicht gelingt, Gonokokken nachzuweisen, obwohl ihr Vorhandensein nach den klinischen Daten mit Sicherheit zu erwarten wäre.

Es wurden zwei verschiedene Präparate, beides Gc.-Polysaccharide, ausgetestet.

Die Intrakutanreaktion wurde an 159 Patienten ausgeführt. Von diesen waren 88 Go.-Kranke und 71 litten an den verschiedensten Dermatosen.

Bei Kranken und Gesunden traten erst positive Hautreaktionen auf, wenn das Antigen eine bestimmte Konzentration erreichte. Diese Grenzdosis war für Kranke und Gesunde gleich hoch.

Das Zustandekommen von positiven Hautreaktionen war also lediglich von der Konzentration des Antigens abhängig und nicht von dem Verhalten des Reaktionsträgers, d. h. es fielen die Reaktionen bei Kranken und Gesunden gleichmäßig aus.

Die Intrakutanreaktion mit den verwendeten Gonokokkenpolysacchariden ist also vollkommen unspezifisch.

Die diagnostische Anwendung dieser Intrakutanreaktion ist somit nicht möglich.

Schrifttum.

Asch und Adler, Die Degenerationsformen der Gonokokken. D. m. W. 1915, S. 1309.

Der diagnostische Wert der Gonokokkenvaccine. Zugleich ein weiterer Beitrag zur Frage der Degenerationsformen. D. m. W. 1916, S. 73.

Barbelion und Feld, Intradermoreaktion nach Mutermilch und Grimberg mit den Gonokokkenpolysacchariden.
C. r. Soc. Biol. Paris 1936, Bd. 121, Nr. 15, 1578.

Bertoloty, R., Parallelismus zwischen Veränderung der Hautsensibilität, der Menge der Antikörper und der Immunität im Verlauf des Trippers.
Actas dermo-sifiliogr. 28, 551—563 (1936).

Bloch, B., Allgemeine und experimentelle Biologie der durch Hyphomyceten erzeugten Dermatosen in Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 11, Berlin 1928.

Bruck, C., Immunität bei Gonokokkeninfektionen in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Berlin, Wien 1927. Bd. 4, S. 585 ff.

Bumm, Beitrag zur Kenntnis der Gonorrhoe der weiblichen Genitalien. A. f. Gynäk. 1864, Bd. 23.

Ciarrochi, Luigi, Ueber die kutane Allergie bei der gonorrhoischen Infektion. Rom 1938.

Cohn, A., Moderne Gonorrhoediagnostik und Therapie.
Ther. d. Gegenwart. 1924 Nov.

Cohn, A., Zur Serodiagnose der Gonorrhoe. D. m. W. 1926, Nr. 41.

Corbus, Budo, C., Ein Hauttest zur Diagnose gonorrhoischer Infektionen.
J. of Urol. 35, 112—1225 (1936).

Dmitiew, A. J., Die Kutireaktion bei der Gonorrhoe.
Dermat. Wschr. 1938 I, 143.

Dmitrigeff, A., Hautreaktion bei Gonorrhoikern.
Dermat. Wschr. 1937, I, 657.

Finkelstein, Cytologie, Mikrobiologie und Serologie der Gonorrhoe. Vnerol. und Dermatol. 1924, Nr. 1, S. 76.

Finkelstein und Timochina, Zur Morphologie und Biologie der Gonokokken. Kongreßbericht d. 8. Bakteriologen- und Epidemiologen-Tagung. Leningrad 20. bis 26. Mai 1924.

Gomez und Beltran, Ueber die diagnostische und therapeutische Verwendung der löslichen Go.-Toxine.
Actas dermo. sifiliogr. 28, 648—651 (1936) Spanisch.

Guardali und Riccioli, Der Wert der Intradermoreaktion und der Gonodeviation bei der Gonorrhoe.
Biol. Soc. med.-chir.-Catania 4, 670—676. (1936).

Rabuto, O., Die Hautreaktion für männliche Gonorrhoiker.
Dermat. Wschr. 1937 II, 1379.

Ischikava, Ueber die Analogie der Gono- und Meningokokken in Bezug auf die Hautreaktion. Dermat. Wschr. 1936 II, 1480.

Jadassohn, J., Allgemeine Ätiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie der Gonorrhoe in Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Wien 1910, Bd. 1.

Jelinek, J., Von der Bedeutung der Hautimpfung bei Gonorrhoe. Bratislav. Lek. Listy 16, 346—354 (1936).

Lévine, E. M. und Fink, Ueber die spezifische Hautallergie bei gonorrhoischen Frauen. Dermat. Wschr. 1936 II, 1003.

Levinthal, Walter, Bakteriologie und Biologie der Gonokokken in A. Buschke und R. Langer, Lehrbuch der Gonorrhoe, S. 92, Berlin 1926.

Lisi, Franzesco, Untersuchungen über die Allergie der Haut bei Gonorrhoe. Ann. Fak. med. Perugia 34, 45—59, 1934.

W. Mauelshagen, Intradermoreaktionen bei Gonorrhoe mit A- und D-Gonokokkenstämmen. Arch. f. Dermat. und Syph. 1937, 732 bis 743.

Neißer, A., Ueber eine der Gonorrhoe eigentümliche Gonokokkusform. Zbl. f. med. Wiss. 1879. Nr. 28.

Neißer, A. und Schoz, W., Gonorrhoe in W. Kolle und A. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 3. S. 148. Jena 1903.

Petschenke, A., Die Vaccinediagnostik der Gonorrhoe der Frau. Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankh. 1936, II, 575 (Russisch).

Pinetti, Untersuchungen über Hautreaktionen Gonorrhoischer gegenüber spezifischen Bakterienprodukten.
(Gonok. Polysacch.) Gion. ital. Dermat. 78, 1203. 1222 (1937).

Scaglione, G., Ueber die Hautallergie bei Gonorrhoikern. Untersuchungen der Intrakutanreaktion mit einem Go.-Lysat. Dermat. Wschr. 1936 II 979 (Italienisch).

Wörnsdörfer, Robert, Ueber Hautreaktionen mit Kompligon als diagnostisches Hilfsmittel bei der Gonorrhoe.
Dermat. Wschr. 1936, I 687.

Zieler und Arzt, Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin und Wien 1935.

LEBENSLAUF

Am 16. Februar 1916 wurde ich zu Darmstadt als Sohn des Reichsbahnobersekretärs Edmund Wissel und seiner Ehefrau Rosa, geb. Breunig, geboren.

Nach dreijähriger Grundschulzeit von 1922 bis 1925 besuchte ich neun Jahre lang das humanistische Gymnasium zu Darmstadt. An dieser Schule legte ich im Februar 1934 die Reifeprüfung ab. Vom 1. Mai bis 15. Oktober 1934 leistete ich bei der Abteilung XXV, 3, 257 Kaub a. Rh. meine Arbeitsdienstzeit ab.

Mit dem WS. 34/35 begann ich an der Universität Gießen das Studium der Medizin. Den I. Abschnitt des Physikums bestand ich am 8. 11. 1935 in Gießen, den II. Abschnitt am 27. 2. 1937 in Frankfurt a. M.

Nach einem Studium von 10 Fachsemestern, davon 5 klinischen, meldete ich mich zu dem Staatsexamenstermin am 17. Juli 1939 in Frankfurt a. M. Am 30. August 1939 bestand ich das Staatsexamen.